

Sekundárna osteoporóza pri nádorových ochoreniach

Secondary osteoporosis in patients with malignancies

Beata Špániková

Osteocentrum pre onkologické diagnózy, interná a praktická ambulancia, Onkologický ústav sv. Alžbety, s.r.o., a LF UK v Bratislave

✉ **MUDr. Beata Špániková, PhD.** | beata.spanikova@ousa.sk | www.fmed.uniba.sk | www.ousa.sk

Doručené do redakcie/Doručeno do redakce/Received 6. 8. 2018

Prijaté po recenzii/Přijato po recenzii/Accepted 28. 8. 2018

Abstrakt

Pri rozvoji protinádorovej liečby ako aj včasnom vyhľadávaní nádorových ochorení dochádza k predlžovaniu prežívania pacientov. To vedie k nárastu prejavov neskorkej toxicity. Jednou z nich je vznik sekundárnej osteoporózy. Ide najmä o pacientov, u ktorých sa v liečbe využíva dlhodobá hormónová manipulácia. Je to liečba inhibítormi aromatázy pri karcinóme prsníka a androgén-deprivačná liečba pri karcinóme prostaty. Aj systémová chemoterapia a rádioterapia môže viesť ku zníženiu kostnej denzity. Pokles kostnej denzity koreluje so vznikom nízkotraumatických zlomenín. Tieto nielen že zhoršujú kvalitu života, ale môžu ho aj skrátiť. Preto je dôležité na sekundárnu osteoporózu myslieť, pokúsiť sa jej predísť, alebo aspoň včas ju diagnostikovať a liečiť.

Kľúčové slová: karcinóm prostaty – karcinóm prsníka – malignity – osteoporóza – prevencia a liečba sekundárnej osteoporózy

Abstract

Continual improvement of antineoplastic therapy and early diagnosis of malignancies – especially in breast and prostate cancer cause better survival but it can caused late toxicity. Estrogens have a dominant position in bone turnover. Using inhibitors of aromatase cause blockade of extragonadal synthesis of estrogens. Also androgen deprivation therapy block production of androgens in men with prostate cancer. Chemotherapy and cancer cells by themselves can caused lowering of BMD (bone mineral density) also and low BMD correlate with low traumatic fractures. These fractures, especially those of hip and spine not only reduce the quality of life, but can reduce survival as well. That is the reason why we need to think about osteoporosis, malignancy, breast cancer, prostate cancer, prevention and treatment of secondary osteoporosis it, we need to make some preventive measures, we need to try to make the diagnosis as soon as possible, and we need to treat osteoporosis when it appears.

Key words: breast cancer – malignancy – osteoporosis – prevention and treatment of secondary osteoporosis – prostate cancer

Úvod

Pokles kostnej denzity a vznik sekundárnej osteoporózy onkologických pacientov je podmienený niekoľkými etiopatogenetickými faktormi. Ide o vplyv samotného nádorového ochorenia ako aj protinádorovej liečby. Nádorové bunky produkujú tkanivové mediátory ako sú PGE2 (prostaglandín), IL (interleukín) 6, IL8, PTHrP (pa-

rathyroid hormone-related protein), TNF (tumor nekrotizujúci faktor) alfa, CSF (kolónie stimulujúci faktor/colony stimulating factor) 1, ktoré stimulujú osteoklastogénu, a tým zvyšujú kostnú resorpciu v dôsledku čoho vzniká osteoporóza (schéma 1) [1,2].

V protinádorovej liečbe sa používa hormónová manipulácia. Liečba inhibítormi aromatázy (IA), ku ktorým

patrí letrozol, anastrozol, exemestan, vedie k poklesu hladiny estrogénov až na nulové hodnoty. Liečba trvá od 5–10 rokov. Uprednostňuje sa v liečbe pomenopauzálnych žien pred tamoxifenom, modulátorom estrogénových receptorov, pre lepší protinádorový efekt ako aj menšie vedľajšie nežiaduce účinky, ako sú gynekologické nádory, tromboembolické príhody [2].

Podobný efekt poklesu kostnej hustoty má aj androgén-deprivačná liečba karcinómu prostaty. Hormónová deprivácia vzniká aj po chirurgickej kastrácii pri gynekologických malignitách a testikulárnych nádoroch. Estro-

gény majú dominantné postavenie v procese kostnej remodelácie, bránia osteoresorpcii a zvyšujú novotvorbu kosti, priaznivo ovplyvňujú aj metabolizmus vápnika, zvyšujú jeho resorpciu z čreva a obličiek [3,4].

Mnohé práce potvrdili aj nízku hladinu D-vitamínu práve v skupine onkologických pacientov, ktorá môže participovať na vzniku sekundárnej osteoporózy onkologických pacientov.

Inhibitory aromatázy zablokujú tvorbu estrogénov, ich hladina klesá na nemerateľné hodnoty, čo vedie k urýchlenej kostnej resorpcii a utlmeniu kostnej novotvorby a k zní-

Schéma 1 | Vplyv nádorových buniek na proliferáciu osteoklastov

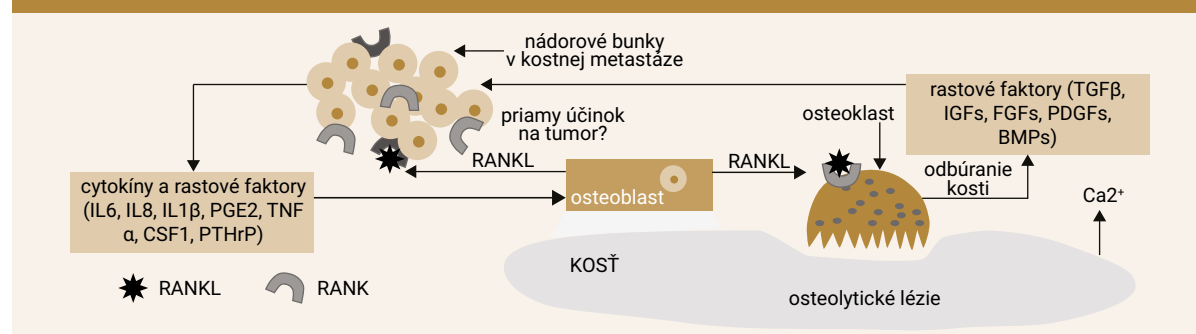
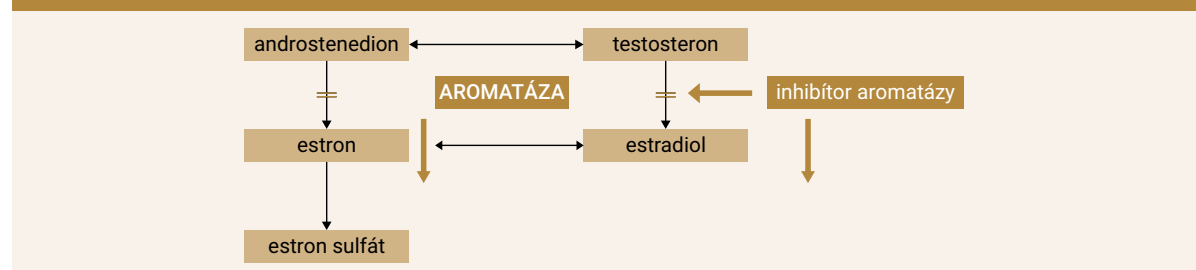
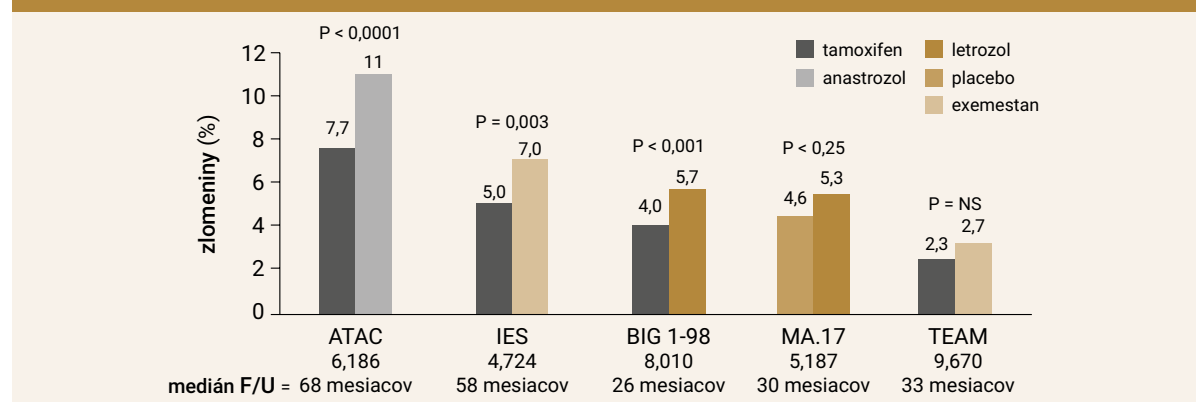


Schéma 2 | Mechanizmus účinku inhibítorov aromatázy



Graf 1 | Porovnanie rizika patologických zlomenín pri liečbe inhibítormi aromatázy



ATAC – Arimidex Tamoxifen Alone or in Combination trial BIG 1–98 – Breast International Group 1–98 Study F/U – follow-up/sledovanie IES – Intergroup Exemestane Study collaborative group MA.17 – Study with letrozole in the extended adjuvant setting 7 NS – not significant/štatisticky nevýznamne TEAM – Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational

ženiú kostnej hustoty. Pri 5-ročnej liečbe IA klesla hustota kostného minerálu (Bone Mineral Density – BMD) priemerne o 10%. Po 5-ročnom sledovaní až o 18–20%. Keď sa extendovala dĺžka liečby na 10 rokov, pokles BMD bol ešte o 2–3% ročne vyšší. [2] Riziko poklesu BMD je aj pri systémovej chemoterapii, pokles za 1 rok je o 7,7 % [3,4] Zdá sa, že je aj prepojenie medzi nádorovým tkanivom a kostnými bunkami – osteoklastmi a osteblastmi, ktoré sa navzájom ovplyvňujú prostredníctvom cytokín-

nov a rastových faktorov. A preto ku kostnej strate môže viesť už samotné nádorové ochorenie. Mnohé štúdie na niekoľkých tisícoch pacientok dokazujú pokles kostnej denzity v tejto skupine a aj zvýšené riziko vzniku patologických zlomenín – ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination), BIG 1–98 (Breast International Group 1–98 study), ARNO, MA.17 (graf 1) [6,7,8,9]. Dôležitým faktorom pri poklese kostnej denzity je prítomnosť aj iných rizikových faktorov a stav kostnej denzity pred za-

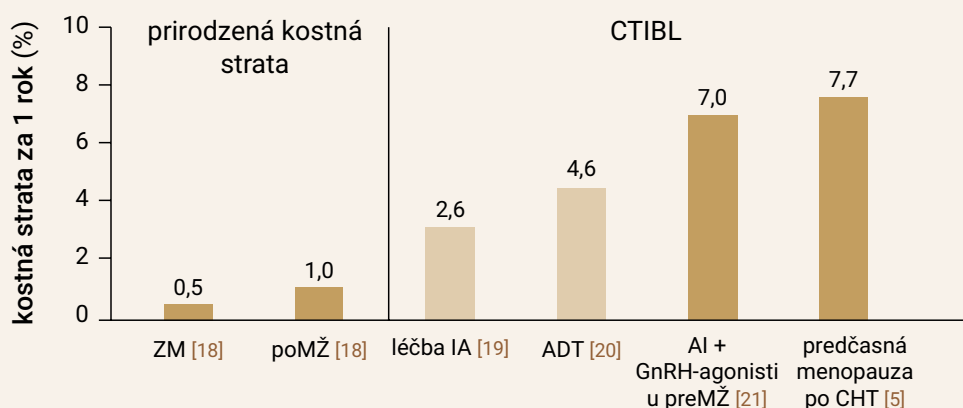
Obr. 1 | Vyšetrenie zobrazovacími metódami: RTG osteoporotickej zlomeniny stavcov.
Archív Onkologického ústavu sv. Alžbety, s.r.o., Bratislava



Obr. 2 | Vyšetrenie zobrazovacími metódami: CT-zobrazenie osteoporotickej kompresívnej fraktúry. Archív Onkologického ústavu sv. Alžbety, s.r.o., Bratislava



Graf 2 | Pokles kostnej denzity v závislosti od liečby



ADT – androgén-deprivačná liečba **CHT** – chemoterapie a hormonálnej liečby **CTIBL** – protinádorovou liečbou indukovaná strata kostnej hmoty/cancer therapy induced bone loss **IA** – inhibitory aromatázy **GnHR** – gonadotropíny uvoľňujúci hormón/Gonadotrophin Releasing Hormone **preMŽ** – premenopauzálné ženy **poMŽ** – pomenopauzálné ženy **ZM** – zdraví muži

čatím liečby. Ak nie sú prítomné rizikové faktory a kostný minerál má normálnu hustotu, aj pri liečbe inhibítormi aromatázy nedochádza k výraznému poklesu BMD ako je tomu v prípade už iniciálne nižšej kostnej denzity alebo prítomnosti iných rizikových faktorov [11].

Pacientom s karcinómom prostaty podstupujúcim androgén-deprivačnú liečbu klesá kostná denzita až o 4,6 % za 1 rok a zvyšuje sa aj riziko vzniku nízkotraumatických zlomenín v oblasti proximálneho femuru a chrbtice [12]. Ide o dôsledok poklesu hladiny testosterónu, ktorý sa konvertuje na estradiol, hormón s kľúčovým postavením pri kostnej remodelácii. Po 9-mesačnej androgénovej depriácii klesá hladina testosterónu na hodnoty ako po bilaterálnej orchiektómii (graf 2).

Diagnostika

Základnou diagnostickou metódou osteoporózy je duálna dvojfotónova absorpčná denzitometria. Na základe metodického pokynu Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky z roku 2014 ju môže indikovať aj onkológ. Vstupné vyšetrenie v skupine pacientov, ktorí majú byť liečených hormónovou manipuláciou, sa odporúča urobiť ešte pred začiatkom terapie. Kontrolné vyšetrenie sa odporúča vzhľadom na riziko poklesu BMD už po 1 roku. Ak kostná denzita neklesne a nie je indikovaná antiporotická liečba, tak sa meranie opakuje v 1-ročnom intervale. Ak je indikovaná antiporotická liečba stačí realizovať kontrolné vyšetrenie po 2 rokoch.

Z laboratórnych vyšetrení okrem metabolizmu kalcia a fosforu, D-vitamínu, je dôležitá diferenciálna diagnostika inej príčiny osteoporózy, rovnako ako pri pomenopauzálnnej osteoporóze. Zvýšené markery kostnej remodelácie

a onkomarkery, môžu byť prvým signálom generalizácie základného ochorenia.

Zo **zobrazovacích metód** v rámci diagnostiky patologických zlomenín používame klasický röntgen (RTG), obr. 1, citlivejšia je diagnostika pomocou výpočtovej tomografie (Computed Tomography – CT), obr. 2, alebo pomocou zobrazenia magnetickou rezonanciou (Magnetic Resonance Imaging – MRI), obr. 4 a obr. 5. Zobrazovacie vyšetrovacie metódy ako je RTG, CT, MRI a PET/CT využívame aj pri diferenciálnej diagnostike

Obr. 4 | Vyšetrenie zobrazovacími metódami:

MRI osteoporotické kompresívne fraktúry.

Archív Onkologického ústavu sv. Alžbety, s.r.o., Bratislava



Obr. 3 | Vyšetrenie zobrazovacími metódami:

CT-zobrazenie metastázy L3,5 stavca.

Archív Onkologického ústavu sv. Alžbety, s.r.o., Bratislava



osteoporotických zlomenín a skeletálnych metastáz (obr. 3, 5–8). Skeletálne metastázy sa vyskytujú najmä pri karcinóme prsníka, prostaty a pľúc (tab).

Odporúča sa zohľadniť aj iné rizikové faktory osteoporózy, ktoré môžu značne ovplyvniť pokles BMD a riziko vzniku nízko-traumatických zlomenín pri protinádorovej liečbe. Na tento odhad rizika používame kalkulator FRAX– tento odhad rizika vypracovala WHO v spolupráci s Centrom v Shefilde v Spojenom kráľovstve. Odhad rizika je vypočítaný z dát širokej a veľkej populácie s ohľadom na vek, BMI (Body Mass Index/index telesnej hmotnosti), anamnézu fajčenia, rodinnej anamnézy, prítomnosti sekundárnej etiológie osteoporózy, kortikoterapie (obr. 9).

Liečba sekundárnej osteoporózy pri nádorových ochoreniach

Neoddeliteľnou súčasťou liečby je úprava životného štýlu. Primeraný dostatočný pohyb stimuluje kostnú tvorbu. Imobilní pacienti strácajú za rok 40 % kostnej hmoty. Pohyb zvyšuje svalovú silu. Dôležitá je ale taká

fyzická aktivita, pri ktorej nie je zvýšené riziko pádov. Pri osteoporóze sa odporúča vytrvalostný šport, pri ktorom nie je zvýšené riziko úrazov. Kostné tkanivo ovplyvňuje aj telesná hmotnosť. Pri nízkej BMI, je zmenšený objem svalovej hmoty, ktorá stimuluje osteoprodukciiu, je nižšia hladina bielkovín a nižšia produkcia estrogénov.

K základnej medikamentózne liečbe patrí suplementácia vápnika a D-vitamínu. Fyziologický príjem vápnika je aspoň 1 000 mg denne. Pri poklese kostnej denzity na úroveň osteoporózy sa odporúča denný príjem 1 500 mg vápnika. Hladinu vápnika treba monitorovať u onkologických pacientov aj preto, že môže byť zvýšená aj v dôsledku paraneoplastických syndrómov, alebo pri vzniku oseálnych metastáz. Absorpciu vápnika zlepšuje C-vitámín. Pre absorpciu vápnika sú potrebné aj iné prvky ako magnézium, fosfor, zinok, stroncium alebo fluorid.

Obr. 5 | Vyšetrenie zobrazovacími metódami: RTG-nález osteolytických metastáz v oblasti panvy. Archív Onkologického ústavu sv. Alžbety, s.r.o., Bratislava



Obr. 6 | Vyšetrenie zobrazovacími metódami: MRI-zobrazenie metastáz chrbtice.

Archív Onkologického ústavu sv. Alžbety, s.r.o., Bratislava



Tab | Osteotropné tumory a kostné metastázy: incidencia a medián prežívania

typ nádoru	5-ročná prevalencia vo svete [1] (tisíce)	incidencia kostných metastáz [2] (%)	medián prežívania [2–5] (mesiace)
prsník	4 406	65–75	19–25
prostata	2 369	65–75	12–53
pľúca	1 369	30–40	6–7
močový mechúr	1 110	40	6–9
melanóm	643	14–45	< 6
oblička	586	20–25	12
štítina žľaza	531	60	48

Ďalšou dôležitou súčasťou liečby je vitamín D. Pacienti s nádorovým ochorením majú častejší výskyt insuficiencie vitamínu D a tiež je vyšší výskyt nádorových ochorení pacientov, ktorí majú insuficienciu D-vitamínu. Podobne v černošskej populácii, vzhľadom na kompetíciu melanínu s UV-žiarením, je častejšia insuficiencia D-vitamínu a je vyšší aj výskyt niektorých onkologických ochorení. Optimálny príjem je denne 1 000 IU. Pri nedostatočnom prijíme D-vitamínu je možnosť medikamentózneho substituácie. D-vitamín pôsobí ako hormón, prostredníctvom receptorov (Vitamín D-receptor – VDR). Receptory sa našli v mnohých tkanivách – v kostiach, svaloch, mozgu, srdci, hrubom čreve, pankrease, monocytoch, prostate a vaječníkoch. D-vitamín sa viaže na VD receptor a tak sa dostáva do cieľovej bunky. Predpokladá sa, že vitamín D by mohol mať priaznivý efekt v prevencii aj liečbe pacientov s vybranými onkologickým ochoreniami. D vitamín má efekt antiproliferatívny, indukuje apoptózu, stimuluje diferenciáciu, redukuje inflamáciu, inhibuje inváziu a metastázovanie a inhibuje angiogénzu [13]. Potvrdili to mnohé štúdie pôsobenia D-vitamínu na karcinóm prsníka, prostaty, pľúc, hrubého čreva, ovárií. Protinádorový efekt D-vitamínu sa preukázal pri substituácii vo vyšších dávkach ako pri liečbe osteoporózy. Sú ale aj také práce, ktoré nepotvrdili priaznivý efekt. Dáta sú ale zatiaľ len preliminárne a vyžadujú dôkladnejšie analýzy a overenia. Pri predávkovaní D-vitamínu vzniká hyperkalciémia. Ide o zriedkavý prejav ale aj tak pri substituácii odporúčame vyšetriť hladinu Ca a P a D-vitamínu pred začatím a aj kontrolovať hladinu Ca a P počas liečby a podľa hladiny upravovať dávku substituácie.

Z cieľenej antiporotickej liečby sa používajú najmä antiresorpčné skupiny liekov. Aktivácia apoptózy osteo-

klastov (bisfosfonáty) alebo blokácia ich tvorby (denosumab) blokuje aj rast nádorových buniek a oddaľuje vznik skeletálnych metastáz. Preto tieto skupiny antiporotickej liečby využívame v liečbe sekundárnej osteoporózy onkologických pacientov najčastejšie a používajú aj v liečbe skeletálnych metastáz, ale v oveľa vyššej dávke (schéma 3).

Coleman et al potvrdili v štúdií EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) pokles výskytu recidív karcinómu prsníka až o 34 % a zníženie mortality o 17 % v skupine pacientok s adjuvančnou liečbou inhibítormi aromatázy a bisfosfonátmi (kyselinou zoledronovou). Pri liečbe došlo k významnému nárastu BMD, ale nedošlo k poklesu výskytu nízkotraumatických zlomenín [14,2]. Z bisfosfonátov je to najmä zoledronát, ktorý v štúdiách potvrdil protinádorový efekt v dávke 4 mg 1-krát za pol roka v intravenózne infúzii. Perorálne bisfosfonáty, ako je risedronát, ibandronát a alendronát, tiež preukázali priaznivý efekt aj u onkologických pacientov. Bisfosfonáty majú schopnosť fixovať sa na kostný minerál a ich efekt pretrváva aj po ukončení liečby. Optimálna dĺžka podávania je 5 rokov. Z vedľajších nežiaducich účinkov je najčastejším tzv. flu like syndróm a hypokalciémia, perorálne formy majú horšiu compliance a perzistenciu. Ale všeobecne je tolerancia dobrá (schéma 4).

Ďalšou možnosťou antiresorpčnej liečby je použitie monoklonových protilátok proti ligandu aktivátora nukleárneho faktoru kapu B" (Receptor Activator of Nuclear factor κ -B Ligand – RANKL). Tým, že nedochádza k spojeniu RANK (Receptor Activator of Nuclear factor κ B) a RANKL, sa blokuje osteoklastogénza. Podáva sa subkutánne 1-krát za 6 mesiacov. V štúdií ABCSG 18 (Adj-

Obr. 7 | Vyšetrenie zobrazovacími metódami: scintigrafia – skeletálne metastázy. Archív Onkologického ústavu sv. Alžbety, s.r.o., Bratislava



Obr. 8 | Vyšetrenie zobrazovacími metódami: PET-CT – skeletálne metastázy. Archív Onkologického ústavu sv. Alžbety, s.r.o., Bratislava

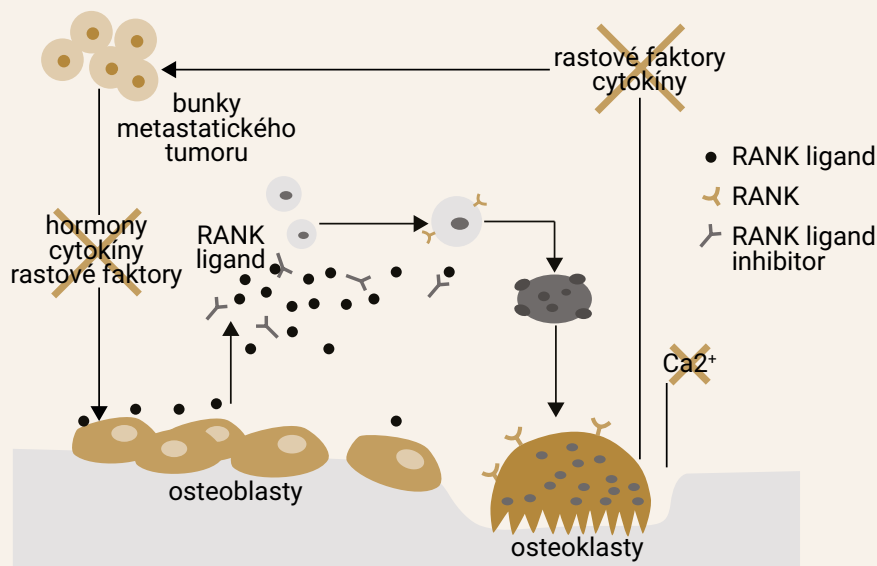


vant denosumab in Breast Cancer) sa potvrdil efekt redukcie vzniku zlomenín [15]. Najväčší pokles BMD je v skupine pacientov, ktorí majú aj iné rizikové faktory a majú nízku kostnú densitu ešte pred začatím hormonovej manipulácie [16]. Denosumab nemá takú afinitu ku kostnému minerálu a jeho efekt je len v čase podávania, preto pri liečbe osteoporózy je potrebné dlhodobé

podávanie. Pri prerušení liečby dochádza k „rebound“ fenoménu a poklesu BMD s rizikom vzniku nízkotraumatických zlomenín [17]. Ak je potreba liečbu ukončiť, odporúča sa pred jej prerušením podávať aspoň 1 rok intravenózne bisfosfonáty. Tolerancia je zväčša dobrá, majú menej vystupňovaný „after dose“ syndróm ako bisfosfonáty, môžu spôsobovať hypokalciémiu a mierne

Obr. 9 | Webová stránka kalkulatoru FRAX – dostupné na <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>

Schéma 3 | Denosumab aj bisfosfonáty môžu prerušiť „začarovaný kruh“ kostnej deštrukcie a rastu tumoru. Zverejnené s láskavým dovolením spoločnosti Amgen Slovakia s.r.o.



zvyšujú riziko vzniku osteonekrózy čeľuste, najmä po extrakcii zubov V skupine pacientov pri podávaní denosumabu 60 mg 1-krát za 6 mesiacov sa nezaznamenal ani vyšší výskyt osteonekrózy čeľuste, na rozdiel od štúdie, v ktorej sa podávala denosumab 120 mg 1-krát mesačne pri liečbe skeletálnych metastáz, u ktorých bol výskyt osteonekrózy čeľuste 1%. Podobne to bolo aj pri liečbe 4 mg zoledronátu každé 4 týždne. Ale aj tak sa odporúčajú dodržiavať preventívne opatrenia u všetkých, ktorí túto liečbu dostávajú (schéma 5).

Záver

Sekundárna osteoporóza onkologických pacientov najmä pri využívaní liečby hormónovou manipuláciou alebo systémovou chemoterapiou nie je zriedkavým vedľajším prejavom. Osteoporóza vedie ku zvýšenému riziku vzniku

nízkotraumatických zlomenín a tie nielen znižujú kvalitu života ale môžu aj skrátiť prežívanie pacientov s dobrou prognózou samotného nádorového ochorenia. Preto je treba na tento prejav neskorej toxicity protinádorovej liečby myslieť, vyšetrovať kostnú denzitu a podľa odporúčaní iniciovať antiresorpčnú liečbu v kombinácii s kalciom a D-vitamiénom. Vzhľadom na časté metastázovanie tejto skupiny nádorov do skeletu je nutná aj diferenciálna diagnostika osteoporózy a kostných metastáz a spolupráca osteológa s onkológom.

Literatúra

1. Coleman RE, Abrahamsson PA, Hadji P (eds). Handbook of cancer-related Bone Diseases. BioScientifica: Bristol 2010: 91–131. ISBN 13: 978–1–901978–28–5. ISBN 10: 1–901978–28–1
2. Hadji P, Aapro MS, Body JJ et al. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with

Schéma 4 | Protinádorový mechanizmus účinku bisfosfonátov

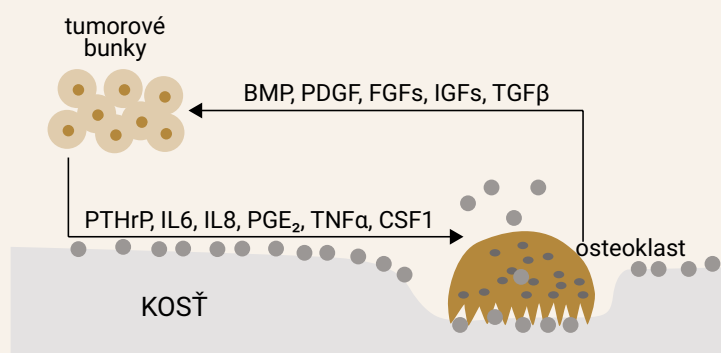
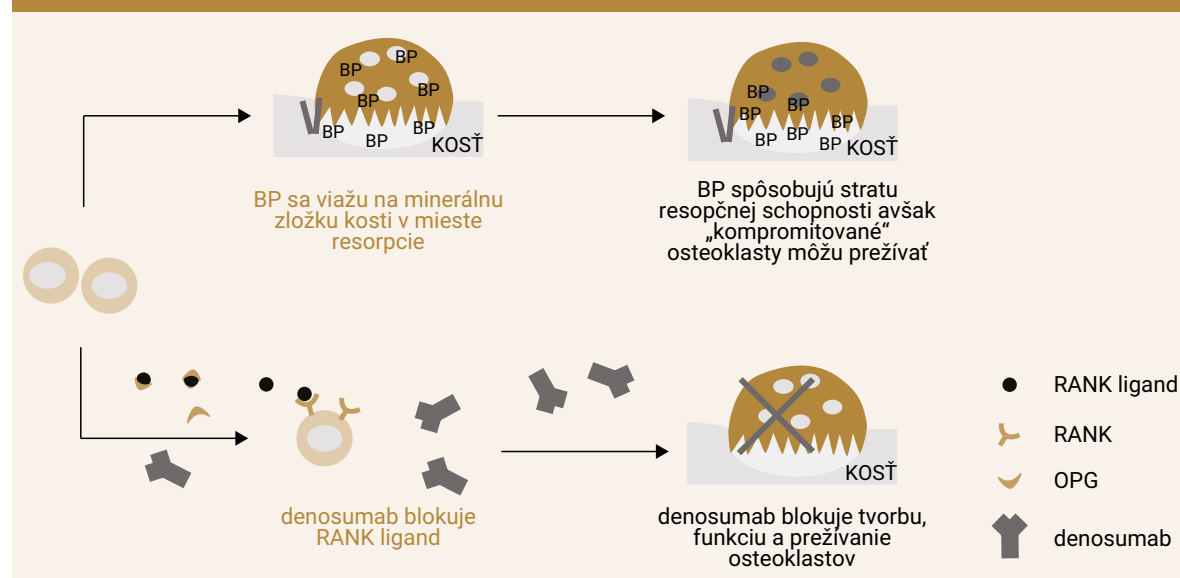


Schéma 5 | Antiporotická liečba v onkológii



BP – bisfosfonáty

- hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. *J Bone Oncol* 2017; 7: 1–12. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jbo.2017.03.001>>.
3. Bartl R, Frisxh B et al. Osteoporosis. Diagnosis, prevention, therapy. 2nd ed. Springer-Verlag: 2009. ISBN 978–3540795261.
 4. Marcus R, Bouxsein ML. The Nature of Osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Nelson D et al. Osteoporosis. 3rd ed. Academic Press: Oxford 2007. ISBN 9780123705440.
 5. Shapiro CL, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(14): 3306–3316. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2001.19.14.3306>>.
 6. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA (Eds). Cancer: Principles & Practice of Oncology: Primer of the Molecular Biology of Cancer. 2nd Ed. Philadelphia, PA, Wolters Kluwer Health/Lippincott, Williams, and Wilkins 2015. ISBN-13: 978–1496310637. ISBN-10: 1496310632
 7. Howell A, Cuzick J, Baum M et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completed 5 years adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365(9453): 60–62. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17666-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17666-6)>.
 8. Coleman RE. Effect of Anastrozol on bone mineral density: 5-years results from the „Arimidex“, Tamoxifen, alone or in combination (ATAC) trial. *J Clin Oncol* 2006; 24(18 Suppl): 511. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.511>.
 9. Špánik S, Špániková B. Bone mineral density in early breast cancer patients. *Bratisl Lek Listy* 2010; 111(1): 27–32.
 10. Špániková B, Špánik S. Studies of Osteoporosis in Cancer Patients in Slovakia – Experience from single Institute. In: Dionysiotis Y. Osteoporosis. Intech: Rijeka (Croatia) 2012. ISBN 978–953–51–0026–3. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5772/29828>>.
 11. Markopoulos C, Tzoracoleftherakis E, Koukouras D et al. Age effect on bone mineral density changes in breast cancer patients receiving anastrozole: results from the ARBI prospective clinical trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138(9): 1569–1577. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00432-012-1233-z>>.
 12. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL et al. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352(2): 154–164. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa041943>>.
 13. Ness RA, Miller DD, Li W. The role of vitamin D in cancer prevention. *Chin J Nat Med* 2015; 13(7): 481–497. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1875-5364\(15\)30043-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1875-5364(15)30043-1)>.
 14. [Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)]. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: metaanalysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015; 386(10001): 1353–1361. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60908-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60908-4)>. Erratum in *Lancet* 2016; 387(10013): 30.
 15. Gnant M. Denosumab and fracture risk in women with breast cancer. *Lancet* 2015; 386(10008): 2057–2058. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00975-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00975-7)>.
 16. Planas Morin J, Celma Domenech A, Placer Santos J et al. Bone mass behavior after 1 year of different treatment strategies in prostate cancer patients subjected to androgen deprivation therapy. *Rheumatol Int* 2014; 34(10): 1419–1425. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00296-014-2977-3>>.
 17. Popp AW, Zysset K, Lippuner K. Rebound associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab from clinic and biomechanics. *Osteoporos Int* 2016; 27(5): 1917–1921. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-015-3458-6>>.
 18. Kanis JA. Pathogenesis of osteoporosis and fracture. In: Kanis JA (ed). Osteoporosis. Blackwell Healthcare Communications; London 1997: 22–55.
 19. Eastell R, Hannon RA, Cuzick J et al. Effect of an aromatase inhibitor on BMD and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial (18233230). *J Bone Miner Res* 2006; 21(8): 1215–1223.
 20. Maillefert JF, Sibilia J, Michel F et al. Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonists for prostatic carcinoma. *J Urol* 1999; 161(4): 1219–1222.
 21. Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet Oncol* 2008; 9(9): 840–849.